

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****benralizumab**
FASENRA 30 mg,
solution injectable
Réévaluation**Adopté par la Commission de la transparence le 1er février 2023**

- **Asthme**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement de FASENRA (benralizumab) en traitement de fond additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlée malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un **taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$** à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 du GINA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

Place du médicament

Selon les recommandations de l'ERS / ATS (*European Respiratory Society/American Thoracic Society*), un taux sanguin d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$ est préconisé pour l'instauration d'un traitement par FASENRA (benralizumab). Selon le GINA ce taux peut être $\geq 150/\mu\text{L}$ ou $\geq 300/\mu\text{L}$ pour l'instauration d'un traitement par anti-IL5.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de FASENRA (benralizumab) comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre FASENRA (benralizumab) et les autres biothérapies (NUCALA [mépilizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de FASENRA (benralizumab) parmi les biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

Motif de l'examen	Réévaluation du service médical rendu (SMR), de la population cible et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire
Indication concernée	<p>– Indication de l'AMM :</p> <p>« FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action. »</p>
SMR	<p>Le service médical rendu par FASENRA (benralizumab) est important en traitement de fond additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les adultes répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> – au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ; – OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>Le service médical rendu par FASENRA (benralizumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Selon les recommandations de l'ERS/ATS (<i>European Respiratory Society/American Thoracic Society</i>), un taux sanguin d'éosinophiles $\geq 150/\mu\text{L}$ est préconisé pour l'instauration d'un traitement par FASENRA (benralizumab). Selon le GINA, ce taux peut-être $\geq 150/\mu\text{L}$ ou $\geq 300/\mu\text{L}$ pour l'instauration d'un traitement par anti-IL5.</p> <p>La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de FASENRA (benralizumab) comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> – des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ; – OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>En l'absence de comparaison directe entre FASENRA (benralizumab) et les autres biothérapies (NUCALA [mépilizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de FASENRA (benralizumab) parmi les biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.</p>

Population cible

Maximum de 40 100 patients adultes

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	13
7. Rappel des précédentes évaluations	14
8. Analyse des données disponibles	17
8.1 Efficacité	18
8.2 Qualité de vie	26
8.3 Tolérance	26
8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la Commission de la Transparence	33
8.5 Résumé & discussion	34
8.6 Programme d'études	36
9. Place dans la stratégie thérapeutique	38
10. Conclusions de la Commission	39
10.1 Service Médical Rendu	39
10.2 Population cible	40
11. Autres Recommandations de la Commission	41
12. Informations administratives et réglementaires	42

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation à la demande du laboratoire dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez l'adulte, du service médical rendu (SMR), de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité FASENRA (benralizumab) 30 mg, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Contexte réglementaire de FASENRA (benralizumab)

FASENRA (benralizumab) est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine 5 se situant en particulier sur la membrane des polynucléaires éosinophiles. Il a obtenu le 8 janvier 2018 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action chez les adultes.

Dans son avis d'inscription du 5 septembre 2018¹, la Commission avait octroyé à FASENRA (benralizumab) un service médical rendu (SMR) **important** chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les patients adultes répondant aux critères suivants :

- un **taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/ μ L** à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 du GINA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Un SMR **insuffisant** a été octroyé dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) avait été attribuée par la Commission de la Transparence à FASENRA (benralizumab) comme NUCALA (mépilizumab) et CINQAERO (relizumab) dans le périmètre restreint de l'indication où le SMR est important.

Contexte de la demande de réévaluation

La demande de réévaluation vise à modifier un des critères d'éligibilité des patients pouvant recevoir FASENRA (benralizumab) dans le cadre de sa prise en charge : le laboratoire souhaite abaisser la valeur seuil du **taux d'éosinophiles sanguins à $150/\mu$ L** pour être éligible au traitement par FASENRA (benralizumab).

Les autres critères définissant le périmètre de remboursement sont le nombre d'épisodes d'exacerbations asthmatiques ou la durée sous corticothérapie orale. Ces critères ne sont pas concernés par la demande de réévaluation.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FASENRA (benralizumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasenra-benralizumab

2. Indication

« FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »

3. Posologie

« La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous-cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli.

FASENRA est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 [du RCP]).

Insuffisance rénale et hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2 [du RCP]).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FASENRA chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 [du RCP], mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. »

4. Besoin médical

Définition de l'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire inflammatoire, chronique, fréquente et hétérogène, dont la prévalence est estimée en France entre 5 et 6,7 % de la population âgée de 15 ans et plus². L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité des voies respiratoires qui s'exprime par des épisodes récidivants de strictions bronchiques sibilantes, de dyspnée, d'oppression thoracique, de toux et d'expectoration. Ces symptômes sont associés généralement à un trouble ventilatoire obstructif (TVO) d'intensité variable, qui est réversible, spontanément ou sous traitement par bronchodilatateur. Ces symptômes s'expriment de façon variable en fréquence et en intensité selon les patients, mais aussi dans le temps pour un même patient. L'asthme est une maladie évolutive pouvant exposer à des événements cliniques graves (exacerbations) s'il n'est pas contrôlé.

² IRDES. L'asthme en France en 2006 : prévalence, contrôle et déterminants. Janvier 2011.

L'asthme sévère non contrôlé

Selon l' *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS)³ l'asthme sévère est un asthme qui a nécessité :

un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA⁴ (c'est-à-dire une association de corticostéroïdes inhalés à dose forte ET de bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou un anti-leucotriène ou de la théophylline) dans l'année précédente ou des corticoïdes par voie systémique plus de 50 % des 12 mois précédents et qui demeure non contrôlé malgré ce traitement ou s'aggrave en cas de réduction de ce traitement.

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- un mauvais contrôle des symptômes : ACQ (Asthma Control Questionnaire)⁵ > 1,5, ACT (Asthma Control Test)⁶ < 20 ;
- des exacerbations fréquentes sévères : au moins deux cures de corticoïdes par voie systémique (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- des exacerbations graves : au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- une obstruction bronchique : VEMS < 80 % de la valeur théorique avec un rapport VEMS/CVF (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde/Capacité Vitale forcée) post-bronchodilatateur inférieur à la limite inférieure de la normale (préférée au seuil de 70 %).

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels qu'une obésité ou une rhinosinusite chronique.

L'asthme sévère est responsable d'un handicap important pour le patient, d'un retentissement majeur sur la qualité de vie et de complications parfois sévères de la corticothérapie. Chez les patients ayant un asthme sévère, les symptômes respiratoires sont permanents et invalidants. D'une part, la survenue répétée d'exacerbations peut engager le pronostic vital, d'autre part, la persistance de l'obstruction bronchique peut induire un remodelage bronchique et conduire à la dégradation progressive de la fonction respiratoire.

La réduction du nombre d'exacerbations est donc un enjeu majeur à la fois à court et à long terme afin de préserver au mieux la fonction respiratoire.

L'asthme de type 2⁷

Des éléments cliniques ou biologiques permettent d'évoquer un asthme avec un phénotype de type 2, sans qu'il n'y ait de critère formel. Ainsi, un asthme ayant débuté dans l'enfance, une sensibilisation allergique mise en évidence par la clinique et/ou par les prick-tests, la présence d'IgE spécifiques, un taux élevé d'IgE ou une éosinophilie sanguine sont des éléments d'orientation. La fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) est un autre marqueur de l'inflammation de type 2.

En pratique clinique, documenter des marqueurs de l'inflammation de type 2 permet d'identifier les patients éligibles aux biothérapies ciblant cette voie. Les mesures de l'éosinophilie sanguine, comme de la FeNO, doivent être répétées compte tenu de la grande variabilité de ces paramètres. En cas

³ Chung et al. International ERS/ATS [European Respiratory Society/American Thoracic Society] guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343–73.

⁴ Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022: <https://ginasthma.org/>

⁵ Le questionnaire Asthma Control Questionnaire (ACQ) mesure le contrôle de l'asthme. Le score ACQ varie de 0 (asthme totalement contrôlé) à 6 (asthme non contrôlé). Une variation de 0,5 est considérée comme cliniquement significative.

⁶ Le questionnaire ACT (Asthma Control Test) est un questionnaire d'évaluation du niveau de contrôle de l'asthme. Il varie de 5 (asthme non contrôlé) à 25 (asthme totalement contrôlé).

⁷ Robinson, D., et al., Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*, 2017. 47(2): p. 161-175.

d'éosinophilie > 1 500/ μ L, il convient d'éliminer le diagnostic d'une vascularite ou d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA).

Il n'existe pas de seuil déterminé de polynucléaires éosinophiles sanguins (EOS) qui définisse en soi un asthme à éosinophiles.

Prise en charge

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. La stratégie thérapeutique de l'asthme repose sur une escalade thérapeutique. Le GINA a individualisé 5 paliers de sévérité. Il est précisé pour les paliers 4 et 5 (asthme sévère) que chez l'adulte :

- le contrôle de l'asthme des patients au palier 4 pour le traitement d'entretien et de secours repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à dose moyenne ;
- pour le palier 5, le traitement d'entretien repose préférentiellement sur l'association CSI/formotérol à forte dose. Un traitement biologique est éventuellement ajouté en fonction du phénotype de l'asthme identifié.

Quatre biothérapies sont disponibles en France :

- un anticorps anti-IgE, l'omalizumab (XOLAIR⁸), indiqué dans l'asthme allergique persistant sévère chez les patients ayant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants ;
- deux anticorps anti-IL5 indiqués dans le traitement de l'asthme à éosinophiles :
 - le mépolizumab (NUCALA⁹) administré par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines,
 - le benralizumab (FASENRA¹⁰) administré par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines ;
- un anticorps anti IL-4 et IL-13, le dupilumab (DUPIXENT¹¹), indiqué également dans le traitement de l'asthme à éosinophiles.

En conséquence, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles citées ci-dessus. Néanmoins, il persiste un besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère non contrôlé à disposer de traitements efficaces permettant un contrôle de la maladie, bien tolérés, et qui améliorent la qualité de vie des patients.

⁸ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983547/fr/xolair

⁹ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2984067/fr/nucala

¹⁰ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983112/fr/fasenra

¹¹ https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab

5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de FASENRA (benralizumab) sont les thérapeutiques utilisées chez les patients souffrant d'un asthme sévère réfractaire en traitement additionnel d'une association CSI (forte dose) / formotérol, et éventuellement un LAMA.

Les biothérapies disponibles actuellement en France ne ciblent pas exactement les mêmes populations de patients asthmatiques que FASENRA (benralizumab), même si ces populations se recouvrent partiellement :

- pour les patients ayant un asthme allergique persistant sévère : XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal anti-IgE ;
- pour les patients ayant un asthme sévère à éosinophiles : NUCALA (mépilizumab), anticorps monoclonal anti-IL-5 et DUPIXENT (dupilumab), anticorps anti IL-4R et IL-13R.

CINQAERO (reslizumab) n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent car il n'est plus disponible en France.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
XOLAIR (omalizumab) Novartis Pharma	Non	XOLAIR est indiqué, en traitement additionnel, dans l'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène per annuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS<80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par XOLAIR ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants.	6 juin 2012 (renouvellement et réévaluation)	Important	ASMR IV dans la prise en charge habituelle des patients asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés par une corticothérapie inhalée à forte dose plus un β2-agoniste de longue durée d'action.	Oui
NUCALA (mépilizumab) GlaxoSmithKline	Oui	NUCALA est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans et plus, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	29 juin 2022 (réévaluation et nouvelle présentation)	Important	NUCALA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles.	Oui

DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis	Non	DUPIXENT est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	11 décembre 2019 (extension d'indication)	Important	ASMR IV, comme CINQAERO, FASENRA, NUCALA et XOLAIR, dans la prise en charge de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.	Oui
---	-----	---	---	-----------	---	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

Le SMR de DUPIXENT (dupilumab) est important dans l'indication de l'AMM, c'est-à-dire « en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée ». La rubrique 5.1 du RCP de DUPIXENT précise qu'il s'agit d'une éosinophilie ≥ 150 cellules/ μL et/ou d'une FeNO ≥ 20 ppb.

Le SMR de NUCALA (mépilizumab), comme celui de FASENRA (benralizumab), est important uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM.

Avant cette réévaluation de FASENRA (benralizumab), à ce jour, les conditions de prise en charge de FASENRA (benralizumab) et de ses comparateurs sont présentées dans le tableau suivant :

NOM (DCI) Laboratoire	
DUPIXENT (dupilumab) Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/μl et/ou de la mesure de la FeNO ≥ 20 ppb - Et insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale
FASENRA (benralizumab) AstraZeneca	<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ET - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents.
NUCALA (mépilizumab) GlaxoSmithKline	<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois ; ET - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) (stade 4/5 GINA) ; - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

XOLAIR
(omalizumab)
Novartis Pharma

– Patients atteints d’asthme persistant sévère allergique. Un dosage d’IgE est nécessaire.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FASENRA (benralizumab) dans l’indication faisant l’objet de la réévaluation sont DUPIXENT (dupilumab), NUCALA (mépouzumab) et XOLAIR (omalizumab).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

Aux Etats-Unis, la spécialité FASENRA (benralizumab) dispose d'une AMM avec un libellé superposable à l'indication de l'AMM européenne :

« FASENRA is indicated for the add-on maintenance treatment of patients with severe asthma aged 12 years and older, and with an eosinophilic phenotype. »

➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> – Un taux d'EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ ET au moins 4 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques dans les 12 derniers mois OU un traitement continu par corticoïdes oraux dans les 6 derniers mois. – OU – Un taux d'EOS de $\geq 400/\mu\text{L}$ ET au moins 3 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticoïdes systémiques dans les 12 derniers mois.
Allemagne	Oui	Population de l'AMM : chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action.
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM : chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action.
Belgique	Oui	Chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> – Un taux d'EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ – ET au moins 2 exacerbations nécessitant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans les 12 derniers mois – OU un traitement continu par corticostéroïdes oraux dans les 6 derniers mois – ET une fonction pulmonaire diminuée (VEMS < 80%) démontrée par une spirométrie réalisée au cours des 12 derniers mois
Espagne	Oui	Chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> – Un taux d'EOS < $500/\mu\text{L}$ ET ≥ 2 exacerbations graves dans les 12 derniers mois et nécessitant au moins deux cycles de corticoïdes oraux ou systémiques, ou une augmentation de la dose de maintenance du même traitement durant au moins 3 jours – OU Un taux d'EOS $\geq 500/\mu\text{L}$ – OU > 1 exacerbation grave nécessitant une hospitalisation
Italie	Oui	Chez les patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> – Un taux d'EOS $\geq 300/\mu\text{L}$ ET au moins une des deux conditions suivantes :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
		<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 2 exacerbations malgré une thérapie par inhalation à dose maximale dans les 12 derniers mois. <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement continu durant 6 mois par corticoïdes oraux en addition à une thérapie par inhalation maximale dans l'année passée.

7. Rappel des précédentes évaluations

Inscription de FASENRA (benralizumab)

Date de l'avis	<p>5 septembre 2018</p> <p>Demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités de FASENRA (benralizumab)</p>
Indication	<p>FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action</p>
SMR	<p>Important chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les patients répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/μL à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ; - OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>et Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR (libellé)	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé ;

	<ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'une réduction significative des doses quotidiennes de corticoïdes oraux versus placebo chez des patients nécessitant une corticothérapie orale en continu ; - l'effet modeste sur la qualité de vie et le contrôle de l'asthme ; - l'absence de différence d'efficacité entre benralizumab et mépolizumab sur la réduction du taux d'exacerbations dans le cadre d'une comparaison indirecte ; - le besoin médical partiellement couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, <p>FASENRA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA et CINQAERO, dans la prise en charge de l'asthme sévère à éosinophiles insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de benralizumab comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/μl à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ; - OU traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents. <p>Dans les autres situations cliniques et tout particulièrement chez les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge, FASENRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
<p>Études demandées</p>	<p>La Commission de la Transparence souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par benralizumab. L'objectif de cette étude sera notamment de décrire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients, leurs antécédents d'asthme et leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ; - l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au benralizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du benralizumab.
<p>Autres recommandations</p>	<p>Médicament d'exception</p>

Mise à disposition d'une nouvelle présentation (solution pour injection en stylo prérempli)

Date de l'avis	4 décembre 2019 Mise à disposition d'une nouvelle présentation
Indication	FASENRA est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action.
SMR	<p>Important chez l'adulte dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les patients répondant aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">– un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 300 cellules/μL à l'instauration du traitement ; <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none">– au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 mois précédents malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;– OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 mois précédents. <p>Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.</p> <p>et Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.</p>
ASMR	Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation FASENRA 30 mg, solution injectable sous forme de seringue préremplie.
Place dans la stratégie thérapeutique	Sans objet
Études demandées	Sans objet
Autres recommandations	Médicament d'exception

8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de FASENRA (benralizumab) dans l'avis d'inscription du 5 septembre 2018¹² avait principalement reposé sur trois études de phase III :

- les études **SIROCCO** et **CALIMA** multicentriques, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatives *versus* placebo ayant inclus respectivement 1205 et 1306 patients avec pour objectif d'évaluer l'efficacité du benralizumab 30 mg SC sur la réduction des exacerbations de l'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlés malgré une dose moyenne (uniquement dans CALIMA) ou une dose forte de corticoïdes inhalés (CSI) + bronchodilatateurs de longue durée d'action (LABA) ;
- l'étude **ZONDA** multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo ayant inclus 220 patients avec pour objectif d'évaluer l'efficacité du benralizumab 30 mg SC sur l'épargne cortisonique chez des patients adultes ayant un asthme sévère non contrôlés malgré une dose forte de CSI + LABA, dépendants d'une corticothérapie orale chronique (dose quotidienne comprise entre 7,5 mg et 40 mg d'équivalent prednisone) et présentant un taux d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL sur une durée de 28 semaines.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 5 septembre 2018 sont rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation reposent sur les 3 études suivantes :

- l'étude **ANDHI**¹³ de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, ayant étudié l'efficacité du benralizumab en termes de réduction des exacerbations de l'asthme et d'amélioration de la qualité de vie (à l'aide du *Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion ou un taux compris entre 150 et 300 cellules/ μL à l'inclusion dans des conditions prévues par le protocole), et non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose associé à un autre traitement d'entretien de l'asthme ;
- l'étude **PONENTE**¹⁴ non comparative, monobras, en ouvert, à visée descriptive, réalisée chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion ou un dosage d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL pendant l'année précédant l'inclusion), non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose, par LABA et par corticoïdes administrés par voie orale (CSO), qui a évalué l'épargne cortisonique associée à un traitement par benralizumab. Compte tenu de sa méthodologie (étude monobras, en ouvert) donc à visée uniquement descriptive et de faible niveau de preuve, les données de cette étude ne seront présentées qu'à titre informatif dans le présent avis ;
- l'étude **SOLANA**¹⁵, de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, réalisée chez des patients ayant un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion) non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose associé à un LABA. Elle avait pour objectif d'évaluer le délai d'apparition de l'efficacité du benralizumab

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FASENRA (benralizumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasenra-benralizumab

¹³ Harrison T.W., Chanez P., Menzella F et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): A randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9:260–274.

¹⁴ Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022;10:47-58.

¹⁵ Panettieri RA, Welte T, Shenoy KV et al. Onset of effect, changes in airflow obstruction and lung volume, and health-related quality of life improvements with benralizumab for patients with severe eosinophilic asthma: phase IIIb randomized, controlled trial (SOLANA). *J Asthma Allergy.* (2020) 13:115–26.

sur le VEMS et les symptômes de l'asthme en lien avec la diminution du nombre d'éosinophiles sanguins. Les résultats de cette étude, dont les patients devaient avoir un taux d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion, ne sont pas détaillés dans cet avis car ils ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du benralizumab chez des patients ayant un taux sanguin d'éosinophiles à partir de 150 cellules/ μL à l'instauration du traitement, objet de la présente demande de réévaluation.

Le laboratoire a également fourni une revue actualisée des données de tolérance et les résultats de deux études d'extension :

- l'étude **BORA**¹⁶ randomisée, en double aveugle, ayant inclus les patients des études SIROCCO, CALIMA et ZONDA et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de FASENRA (benralizumab) après un an (adultes) ou après environ deux ans (adolescents) supplémentaires de traitement ;
- et l'étude **MELTEMI**¹⁷, étude d'extension en ouvert de l'étude BORA.

Les données de ces études d'extension sont présentées dans le chapitre Tolérance.

8.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 5 septembre 2018¹⁸)

Dans son avis du 5 septembre 2018, les conclusions de la Commission sur les données d'efficacité de FASENRA (benralizumab) étaient les suivantes :

« L'efficacité clinique de benralizumab a été évaluée au cours de trois études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, en groupes parallèles conduites chez des patients atteints d'asthme sévère. Le benralizumab était administré à une dose de 30 mg une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 4 semaines ou 8 semaines (schéma retenu par l'AMM) en traitement additionnel au traitement de fond. À la différence des études cliniques ayant évalué le mépolizumab et le reslizumab, le taux d'éosinophiles dans les études SIROCCO et CALIMA n'était pas un critère d'inclusion mais un critère de stratification.

Deux études (SIROCCO et CALIMA ; 2 510 patients) ont permis de démontrer sur une durée de 48 semaines (SIROCCO) et 56 semaines (CALIMA), une diminution des exacerbations sous benralizumab comparativement au placebo chez des patients adultes non contrôlés avec de fortes doses de CSI + LABA et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 300/\mu\text{L}$ à l'inclusion. D'après l'analyse groupée des deux études, le taux annualisé d'exacerbations était de 0,65 pour les patients du groupe benralizumab Q8W et de 1,14 pour les patients du groupe placebo correspondant à une diminution relative de 43 % (RR = 0,57 ; IC 95 % [0,47 ; 0,69]) et absolue de 0,49 exacerbations/an (IC 95% [-0,67 ; -0,32]). Comme fréquemment observé dans les études cliniques dans l'asthme, alors que l'ensemble des patients inclus devait avoir eu au moins deux exacerbations au cours de l'année précédente, le taux d'exacerbations dans le bras placebo était inférieur à 2 pendant la période d'étude (1,33 dans l'étude SIROCCO et 0,93 dans l'étude CALIMA). Les symptômes, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie évalués en tant que critères secondaires étaient améliorés dans le groupe benralizumab comparativement au placebo. Cependant, les différences observées sur le score de contrôle ACQ-6 et le score de qualité de

¹⁶ Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM et al. BORA study investigators long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2019;7:46–59.

¹⁷ Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4381–4392.

¹⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FASENRA (benralizumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasenra-benralizumab

vie AQLQ(S)+12 n'atteignaient pas les seuils considérés comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle ($\geq 0,5$).

Une étude (ZONDA ; 220 patients) a permis de démontrer sur une durée de 28 semaines une épargne en corticoïdes oraux avec benralizumab comparativement au placebo chez des patients adultes non contrôlés par de fortes doses de CSI + LABA, dépendants d'une corticothérapie orale chronique (dose quotidienne comprise entre 7,5 mg et 40 mg d'équivalent prednisone) et ayant une éosinophilie sanguine $\geq 150/\mu\text{l}$. La réduction médiane de la dose quotidienne de CSO à la 28ème semaine était de 75 % (Q1 : 19 ; Q3 : 100) dans le groupe traité par benralizumab et de 25 % (Q1 : 0 ; Q3 : 50) dans le groupe placebo (différence de 33,3 % ; IC 95 % : [16,7 ; 50,0] ; $p < 0,001$). Au total, 37 % des patients du groupe benralizumab ont eu une réduction de plus de 90 % de leur dose de CSO contre 12 % des patients du groupe placebo. Les symptômes, le contrôle de l'asthme et la qualité de vie évalués en tant que critères secondaires étaient améliorés dans le groupe benralizumab comparativement au placebo. La différence observée sur le score de contrôle ACQ-6 atteignait le seuil considéré comme cliniquement pertinent à l'échelle individuelle ($\geq 0,5$). »

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Étude ANDHI

Référence¹⁹	Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI) : A randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021;9:260–274
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03170271
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de FASENRA (benralizumab) en addition au traitement standard, <i>versus</i> placebo, en termes d'efficacité et de qualité de vie chez les patients ayant un asthme à éosinophiles sévère non contrôlé.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, comparée <i>versus</i> placebo. La randomisation a été stratifiée sur le nombre d'exacerbations (2, 3 ou plus), sur l'utilisation des corticoïdes oraux en maintenance à la 1 ^{ère} visite et sur la zone géographique (Amérique du Nord, autre).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement : entre le 7 juillet 2017 et le 25 septembre 2019 Étude réalisée dans 221 centres et dans 14 pays (dont 21 centres en France ayant inclus 72 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Adulte âgé de 18 à 75 ans ; – Asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré un traitement par CSI à forte dose associé à un autre traitement d'entretien de l'asthme ; – Taux sanguin d'éosinophiles : <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 300 cellules/μL à l'inclusion • ou un taux compris entre 150 et < 300 cellules/μL à l'inclusion avec au moins l'un des critères suivants : traitement de fond par CSO, antécédent

¹⁹ Harrison T.W., Chanez P., Menzella F., Canonica G.W., Louis R., Cosio B.G., Lugogo N.L., Mohan A., Burden A., McDermott L., et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): A randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021;9:260–274.

<p>Référence¹⁹</p>	<p>Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI) : A randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021;9:260–274</p>																																							
	<p>de polypose nasale, âge au moment du diagnostic de l'asthme ≥ 18 ans, ≥ 3 exacerbations d'asthme documentées ayant nécessité un traitement systémique par corticoïdes dans les 12 mois précédent l'inclusion ou CVF < 65 % de la valeur théorique ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 2 exacerbations d'asthme dans l'année avant la 1^{ère} visite malgré un traitement par corticoïdes inhalés à dose moyenne à forte associé à un autre traitement de contrôle de l'asthme (agoniste $\beta 2$-adrénergique de longue durée d'action, antagoniste des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine de longue durée d'action, anti-leucotriènes, méthylxanthines ou CSO) ; - Traitement par corticoïdes inhalés à forte dose associés à un autre traitement de contrôle de l'asthme pendant au moins 3 mois avant l'inclusion ; - VEMS pré-bronchodilatateur < 80 % ; - ACQ-6 $\geq 1,5$ (asthme non contrôlé) aux visites de pré-sélection et de randomisation ; - Réversibilité post-bronchodilatateur ≥ 12 % à la pré-sélection ou variabilité ≥ 10 % au débitmètre de pointe ou hyper-réactivité des voies respiratoires. 																																							
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie respiratoire autre que l'asthme (infection pulmonaire active, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), bronchiectasie, fibrose pulmonaire, fibrose kystique), ou avoir été diagnostiqué avec un maladie systémique ou respiratoire autre que l'asthme qui sont associées à une élévation de l'éosinophilie sanguine (aspergillose bronchopulmonaire allergique, syndrome de Churg et Strauss, syndrome hyperéosinophilique) ; - Infection respiratoire aiguë dans les 30 jours précédents la date où le consentement éclairé a été obtenu ou pendant la période de pré-sélection/run-in ; - Infection helminthique diagnostiquée dans les 24 heures avant la date d'obtention du consentement éclairé qui n'ont pas été traités ou n'ont pas répondu au traitement standard. 																																							
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>ACQ6 ≥ 1.5 + ≥ 2 hist. EXAC +/- EOS ≥ 150</p> <p>FEV₁ % pred $< 80\%$ +/- Reversibility +/- EOS ≥ 150</p> <p>+/- Reversibility</p> <p>ACQ6 ≥ 1.5 or FEV₁ % pred $\pm \leq 20\%$ Visit 2^a Negative pregnancy test (WOCBP only) Randomization</p> <p>EOT FU</p> <p>Screen Run-in</p> <p>Start daily diary</p> <p>Placebo</p> <p>Benra 30 mg</p> <table border="1"> <tr> <td>V1</td> <td>V2</td> <td>V3</td> <td>V4</td> <td>V5</td> <td>V6</td> <td>V7</td> <td>V8</td> <td>V9</td> <td>V10</td> <td>V11</td> <td>V12</td> <td>Visit</td> </tr> <tr> <td>-42</td> <td>-28</td> <td>-14</td> <td>0</td> <td>14</td> <td>28</td> <td>56</td> <td>84</td> <td>112</td> <td>140</td> <td>168</td> <td>182</td> <td>Day</td> </tr> <tr> <td>-6</td> <td>-4</td> <td>-2</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>8</td> <td>12</td> <td>16</td> <td>20</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>Week</td> </tr> </table> <p>Dosing</p> <p>High dose ICS + another controller(s) (including OCS)</p>	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Visit	-42	-28	-14	0	14	28	56	84	112	140	168	182	Day	-6	-4	-2	0	2	4	8	12	16	20	24	26	Week
V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Visit																												
-42	-28	-14	0	14	28	56	84	112	140	168	182	Day																												
-6	-4	-2	0	2	4	8	12	16	20	24	26	Week																												

Référence¹⁹	Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI) : A randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021;9:260–274
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe benralizumab :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Benralizumab 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines (toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses) pendant 24 semaines <p>Groupe placebo :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Placebo par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines (toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses) pendant 24 semaines
Critère de jugement principal	<p>Taux annualisé d'exacerbations d'asthme à la semaine 24 (analyse sur la population ITTm)</p> <p>L'exacerbation était décrite comme une dégradation de l'asthme qui a conduit soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> – à l'utilisation de corticoïdes par voie systémique (ou augmentation temporaire de la dose chez les patients qui en prenaient déjà) pour au moins 3 jours (une dose injectable corticoïdes est équivalent à 3 jours de CSO) ; – à une visite aux urgences due à l'asthme de moins de 24h qui a nécessité des corticoïdes par voie systémique ; – ou à une hospitalisation d'au moins 24h en raison d'une exacerbation d'asthme.
Critères de jugement secondaires principaux	<p>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Variation moyenne du score SGRQ²⁰ à la semaine 24 par rapport à sa valeur initiale. <p>Autres critères de jugement secondaires sans contrôle de la multiplicité des analyses :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Durée entre l'initiation du traitement et la première exacerbation d'asthme – Fonction pulmonaire (évaluée par le VEMS) – Contrôle de l'asthme (évalué sur l'échelle ACQ-6). – Qualité de vie (évaluée sur les échelles PGI-C, CGI-C, PGI-S, PSIA, SNOT-22).
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été initialement estimé à 800 (ratio d'allocation 1 :1) puis, à la suite de l'amendement 1 au protocole (lié à des difficultés initiales de recrutement d'un nombre suffisant de patients souffrant d'asthme éosinophilique sévère dans l'étude), il a été estimé à 630 (ratio d'allocation 2 :1, soit 420 patients dans le groupe benralizumab et 210 patients dans le groupe placebo) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – afin de mettre en évidence une différence d'au moins 40 % entre les deux groupes de traitement, la valeur attendue du taux annualisé

²⁰ Le *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) est un questionnaire PRO (*patient related outcome*) de qualité de vie de 50 items qui sert à évaluer l'impact des maladies à obstruction des voies respiratoires sur la santé globale des patients (notation de 0 à 100 qui représente le pourcentage de la déficience). À partir de 4 unités (moyenne) la variation est considérée comme significative.

Référence¹⁹	Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI) : A randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Respir. Med. 2021;9:260–274
	<p>d'exacerbations d'asthme dans le groupe contrôle étant de 1,25 avec une puissance de 91 % et un risque alpha de 5 % ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – et une différence de 5 points pour le SGRQ entre la mesure d'origine et la fin de traitement avec une puissance de 87 % et un risque alpha de 5 %.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse des critères de jugement</p> <p>Afin de prendre en compte la multiplicité des tests et contrôler le risque alpha global (0,05), une hiérarchisation des tests a été réalisée pour le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire clé :</p> <ul style="list-style-type: none"> – le taux annualisé d'exacerbations d'asthme a d'abord été testé avec un niveau de significativité de 5 % (test bilatéral) ; – si le taux annualisé d'exacerbations d'asthme était significatif (< 0,05 en faveur du benralizumab) alors la variation du score SGRQ était testé avec un niveau de significativité à 5 % (test bilatéral). <p>Le taux annualisé d'exacerbations d'asthme du benralizumab a été comparé à celui du placebo en utilisant un modèle binomial négatif. Une approche de probabilité maximale restreinte basée sur un modèle mixte pour l'analyse de mesures répétées a été utilisée pour évaluer la variation du SGRQ entre le groupe benralizumab et le groupe placebo.</p> <p>Analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes</p> <p>Des analyses de sensibilité et des analyses en sous-groupe notamment sur l'âge au moment du diagnostic de l'asthme et sur le taux d'éosinophiles à l'inclusion ont été réalisées pour le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire hiérarchisé.</p> <p>Population d'analyse</p> <p>Pour les critères d'efficacité, l'analyse a été réalisée sur la population en intention de traiter modifiée (ITTm), comprenant tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du traitement.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 660 patients ont été randomisés dans l'étude (ratio d'allocation 2 :1) :

- 431 dans le groupe benralizumab ;
- 229 dans le groupe placebo.

Dans ces 2 groupes de traitement, respectivement 427 et 229 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude. De plus, 403 patients du groupe benralizumab (93,5 %) et 219 patients du groupe placebo (95,6 %) ont complété le traitement pendant la phase en double aveugle (voir Figure 1).

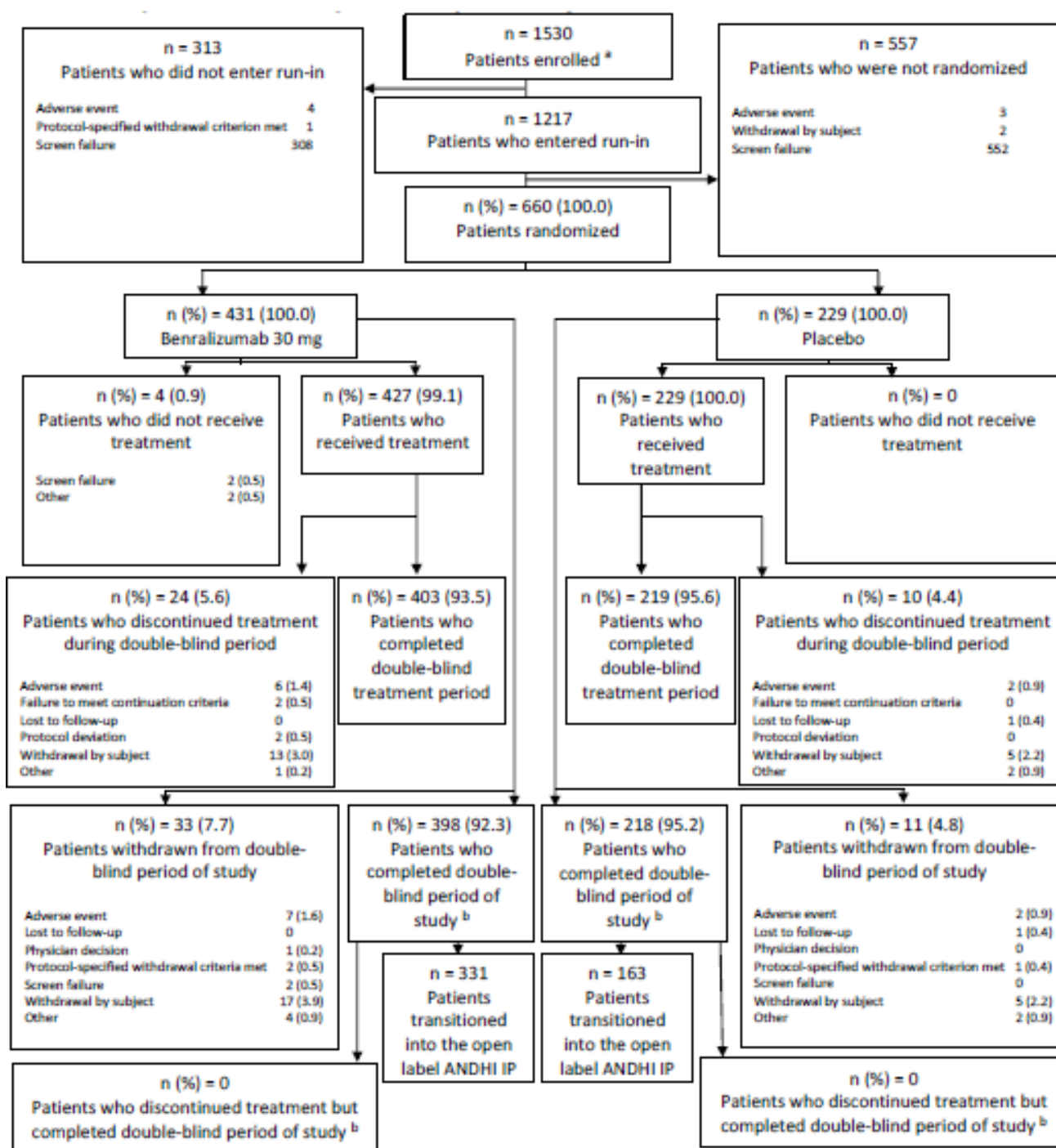


Figure 1 : Répartition des effectifs dans l'étude ANDHI

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude

Les patients étaient âgés en moyenne de 52,8 ans, 61 % étaient des femmes. À l'inclusion, 48,6 % des patients avaient eu 2 exacerbations de l'asthme pendant l'année précédente et 51,4 % avaient eu 3 exacerbations ou plus, le nombre moyen d'exacerbations était de 3,2 et le taux médian d'éosinophiles était de 390 cellules/ μ L.

29,4 % des patients avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300 cellules/ μ L et 70,6 % avaient un taux \geq 300 cellules/ μ L.

À l'inclusion, tous les patients étaient traités par CSI, 99 % étaient traités par LABA et 20 % par CSO (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude ANDHI

	Groupe benralizumab (N =427)	Groupe placebo (N =229)	Total (N =656)
Age, ans			
Moyenne	52,5	53,3	52,8
Écart-type	12,69	12,52	12,63
Sexe			
Homme	164 (38 %)	93 (41 %)	257 (39,2 %)
Femme	263 (62 %)	136 (59 %)	399 (60,8 %)
Éosinophilie sanguine à la présélection			
≥ 300 cellules par µL	297 (69,7 %)	165 (72,4 %)	462 (70,6 %)
≥ 150 à < 300 cellules par µL	129 (30,3 %)	63 (27,6 %)	192 (29,4 %)
Si l'éosinophilie à la présélection est ≥ 150 à < 300 cellules par µL			
Utilisation de CSO en maintenance à la visite 1	28 (21,7 %)	8 (12,7 %)	36 (18,8 %)
Âge au diagnostic de la maladie ≥ 18 ans	88 (68,2 %)	47 (74,6 %)	135 (70,3 %)
Polypes nasaux	30 (23,3 %)	11 (17,5 %)	41 (21,4 %)
Exacerbations dans les 12 mois précédents la visite 1 ≥ 3	77 (59,7 %)	31 (49,2 %)	108 (56,3 %)
CVF pré-bronchodilatateur à la visite 2 < 65%	36 (27,9 %)	14 (22,2 %)	50 (26 %)
Indice de masse corporelle (IMC), kg/m²			
Moyenne	29,85	30,10	29,94
Écart-type	7,37	7,89	7,549
IgE total, IU/ µL			
Médiane	139,65	134,25	137,85
Minimum-Maximum	1,5-6363,7	1,5-11821,5	1,5-11821,5
Exacerbations dans les 12 mois précédents			
Taux	3,2	3,1	3,2
2	206 (48,2 %)	113 (49,3 %)	319 (48,6 %)
3 ou plus	221 (51,8 %)	116 (50,7 %)	337 (51,4 %)
Utilisation de CSO en maintenance initialement	85 (19,9 %)	44 (19,2 %)	129 (19,7 %)
Score SGRQ			
Moyenne	58,19	56,69	57,66
Écart-type	17,71	18,094	17,842
VEMS pré-bronchodilatateur, mL			
Moyenne	1 630	1 720	1 660
Écart-type	609	629	617
VEMS post-bronchodilatateur, mL			
Moyenne	2 060	2 110	2 080
Écart-type	734	727	731
ACQ-6			

	Groupe benralizumab (N =427)	Groupe placebo (N =229)	Total (N =656)
Moyenne	3,040	3,070	3,050
Écart-type	0,874	0,965	0,906

→ **Critère de jugement principal : taux annualisé d'exacerbations d'asthme à la semaine 24 (population ITTm)**

Le taux annualisé d'exacerbations de l'asthme a été de 0,94 (IC95 % [0,79 ; 1,12]) dans le groupe benralizumab et de 1,86 (IC95 % [1,54 ; 2,24]) dans le groupe placebo. Le benralizumab a entraîné une réduction relative du taux d'exacerbation annualisé de 49 % sur la période de 24 semaines par rapport au placebo (estimation du rapport des taux annualisés = 0,51 (95 % CI [0,39 ; 0,65] ; $p < 0.0001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale sur ce critère.

Les analyses en sous-groupes prédéfinies au protocole ont montré que le risque d'exacerbation dans le sous-groupe avec un taux sanguin d'éosinophiles compris entre 150 et 300 cellules/ μL était de 0,86 (IC95 % [0,53 ; 1,40]) *versus* placebo et de 0,41 [IC95% 0,31 ; 0,56] *versus* placebo dans le sous-groupe avec un taux ≥ 300 éosinophiles/ μL . Le test d'interaction sur le taux sanguin d'éosinophiles était significatif ($p=0,013$).

Compte tenu de leur nature exploratoire, les résultats de ces analyses en sous-groupes sont présentés à titre indicatif mais ne permettent pas de conclure avec robustesse sur l'efficacité du benralizumab en fonction du taux sanguin d'éosinophiles.

→ **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : variation moyenne du score SGRQ par rapport à la valeur initiale à la semaine 24**

Les résultats relatifs à la variation du score du SGRQ, critère de qualité de vie, sont présentés dans le chapitre Qualité de vie.

8.1.2.2 Étude PONENTE

Méthodologie

L'étude PONENTE est une étude descriptive, non comparative, monobras, multicentrique, en ouvert dont l'objectif était d'évaluer l'épargne cortisonique associée à un traitement par benralizumab et, chez les patients adultes avec asthme à éosinophiles sévère.

Les patients devaient être âgés d'au moins 18 ans, présenter un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion ou un dosage d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL pendant l'année précédant l'inclusion), non contrôlé malgré un traitement par CSI à forte dose et LABA et par CSO depuis au moins 3 mois (prednisone ou équivalent ≥ 5 mg/jour).

Il s'agit donc d'une étude descriptive non comparative ; les résultats de nature exploratoire sont donc présentés uniquement à titre indicatif.

Pendant les 4 semaines suivant la première administration du benralizumab, la dose de CSO a été maintenue à dose stable. La phase de réduction du CSO pouvait débuter à partir de la deuxième administration du benralizumab. La durée de la phase de diminution de la dose pouvait varier de 8 semaines à 24 semaines ou plus. Après la phase de diminution de la dose, les patients poursuivaient le traitement pendant 24 à 32 semaines supplémentaires (phase d'entretien).

Les 598 patients inclus ont été traités par benralizumab à la dose de 30 mg administrée toutes les 8 semaines après 3 injections mensuelles.

Les critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant arrêté la corticothérapie orale tout en maintenant le contrôle de l'asthme et la proportion de patients dont la posologie finale de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg/j d'équivalent prednisone tout en maintenant le contrôle de l'asthme et tenant compte de la fonction surrénalienne.

Résultats

Cette étude a inclus 598 patients adultes.

La proportion de patients qui ont arrêté la corticothérapie orale d'entretien était de 62,9 %. La proportion de patients pour qui la posologie de corticoïdes oraux était inférieure ou égale à 5 mg/j (tout en maintenant le contrôle de l'asthme et non limité par la fonction surrénalienne) était de 81,9 %. Il a été observé une réduction similaire de la corticothérapie orale quel que soit le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude (y compris pour les patients avec des éosinophiles sanguins <150 cellules/ μ L) et elle a été maintenue sur une période de 24 à 32 semaines.

8.2 Qualité de vie

À l'exception de l'étude ANDHI, la qualité de vie a été étudiée à visée descriptive et ne sera pas détaillée dans le présent avis.

Étude ANDHI

→ Critère de jugement secondaire hiérarchisé : variation moyenne du score SGRQ par rapport à la valeur initiale à la semaine 24

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ANDHI dans une analyse hiérarchisée à l'aide du *Saint George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Il s'agit d'un questionnaire PRO (*patient related outcome*) de qualité de vie de 50 items qui sert à évaluer l'impact des maladies à obstruction des voies respiratoires sur la santé globale des patients (notation de 0 à 100 qui représente le pourcentage de la déficience). À partir de 4 unités (moyenne) la variation est considérée comme significative

À la semaine 24, l'amélioration moyenne du score SGRQ a été de -23,1 points dans le groupe benralizumab et de -14,9 points dans le groupe placebo, soit une différence inter-groupes statistiquement significative en faveur du benralizumab de -8,1 points (IC95 % [-11,4 ; -4,8] ; $p < 0,0001$).

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale sur ce critère.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 5 septembre 2018²¹)

Dans son avis du 5 septembre 2018, les conclusions de la Commission sur les données de tolérance de FASENRA (benralizumab) étaient les suivantes :

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FASENRA (benralizumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasenra-benralizumab

« Aucun risque important n'avait été identifié avec benralizumab au cours du développement clinique. Les événements liés au traitement par l'investigateur les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées (1,6 %), la fièvre (1 %) et la fatigue (0,9 %) mais leur incidence était similaire entre les bras benralizumab et les bras placebo.

Compte-tenu du mécanisme d'action de benralizumab, les risques potentiels identifiés étaient le risque infectieux, les infections helminthiques, les réactions d'hypersensibilité et les cancers qui sont surveillés dans le cadre du Plan de Gestion des Risques. »

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Étude BORA

L'étude BORA est une étude d'extension des études de phase III SIROCCO, CALIMA et ZONDA (déjà analysées par la Commission). Cette étude randomisée, en double aveugle, pendant laquelle les patients ont été traités pendant 52 semaines (adultes) ou 108 semaines (adolescents) supplémentaires avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance du benralizumab. Les critères d'efficacité étaient des critères de nature exploratoire et ne seront donc pas présentés dans cet avis.

Dans cette étude, les patients des groupes benralizumab des études antérieures ont poursuivi le traitement selon le même schéma d'administration (toutes les 4 ou 8 semaines) tandis que les patients des groupes placebo ont été randomisés à nouveau pour être traités par benralizumab administré toutes les 4 semaines ou par benralizumab administré toutes les 8 semaines (après 3 premières doses mensuelles).

Il est rappelé que l'AMM prévoit un rythme d'administration à raison d'une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite.

L'étude a inclus 2 123 patients, 2 037 adultes et 86 adolescents (âgés de 12 ans et plus) :

- 1 068 patients ont été traités par benralizumab toutes les 8 semaines
- 1 053 patients ont été traités par benralizumab toutes les 4 semaines

Compte-tenu de caractéristiques différentes, le groupe des patients ayant initialement participé à l'étude ZONDA a été analysé séparément des études SIROCCO et CALIMA (analyse principale).

Patients provenant des études SIROCCO et CALIMA :

L'analyse principale a porté sur 1 576 patients ayant participé aux études SIROCCO et CALIMA :

- 783 traités par benralizumab toutes les 4 semaines (parmi lesquels 265 avaient été traité par placebo pendant les études initiales)
- et 793 toutes les 8 semaines (parmi lesquels 281 avaient été traité par placebo pendant les études initiales).

La durée moyenne d'exposition a été de 339 jours dans le groupe benralizumab toutes les 4 semaines et de 349 jours dans le groupe benralizumab toutes les 8 semaines,

Au total, 1089 patients (69,1 %) ont rapporté des événements indésirables (EI) pendant la période de traitement dont 31 cas d'EI graves (asthme, pneumonie, grippe et AVC ischémique). La synthèse des EI rapportés durant l'étude BORA chez les patients ayant participé préalablement aux études SIROCCO et CALIMA est présentée dans le Tableau 2 : Étude BORA : synthèse des événements indésirables rapportés chez les patients ayant participé préalablement aux études SIROCCO et CALIMA:

Tableau 2 : Étude BORA : synthèse des événements indésirables rapportés chez les patients ayant participé préalablement aux études SIROCCO et CALIMA

Traitement étude BORA	Benralizumab / 4 sem.			Benralizumab / 8 sem.		
Traitement étude initiale	Benralizumab / 4 sem. (n=518)	Placebo (n=265)	Total (n=783)	Benralizumab / 8 sem. (n=512)	Placebo (n=281)	Total (n=793)
EI, n (%)	364 (70,3)	181 (68,3)	545 (69,6)	361 (70,5)	183 (65,1)	544 (68,6)
EI les plus fréquents						
Infection virale des voies aériennes supérieures	78 (15,1)	36 (13,6)	114 (14,6)	80 (15,6)	41 (14,6)	121 (15,3)
Asthme	49 (9,5)	27 (10,2)	76 (9,7)	41 (8,0)	19 (6,8)	60 (7,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	30 (5,8)	21 (7,9)	51 (6,5)	31 (6,1)	20 (7,1)	51 (6,4)
Bronchite	26 (5,0)	18 (6,8)	44 (5,6)	33 (6,4)	15 (5,3)	48 (6,1)
Céphalées	25 (4,8)	13 (4,9)	38 (4,9)	31 (6,1)	9 (3,2)	40 (5,0)
Sinusite aiguë	18 (3,5)	9 (3,4)	27 (3,4)	27 (5,3)	13 (4,6)	40 (5,0)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	10 (1,9)	8 (3,0)	18 (2,3)	8 (1,6)	5 (1,8)	13 (1,6)
EI grave (décès inclus), n (%)	58 (11,2)	29 (10,9)	87 (11,1)	53 (10,4)	30 (10,7)	83 (10,5)
EI graves les plus fréquents *						
Asthme	19 (3,7)	10 (3,8)	29 (3,7)	16 (3,1)	9 (3,2)	25 (3,2)
Pneumonie bactérienne	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,4)	2 (0,7)	4 (0,5)
Pneumonie	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)	1 (0,2)	2 (0,7)	3 (0,4)
Grippe	1 (0,2)	1 (0,4)	2 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,7)	2 (0,3)
AVC ischémique	0	0	0	0	2 (0,7)	2 (0,3)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	1 (0,2)	3 (1,1)	4 (0,5)	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (0,4)
Événements d'intérêt, n (%)						
Hypersensibilité	12 (2,3)	7 (2,6)	19 (2,4)	6 (1,2)	7 (2,5)	13 (1,6)
Réaction au site d'injection	8 (1,5)	6 (2,3)	14 (1,8)	10 (2,0)	3 (1,1)	13 (1,6)

Au total, 9 patients sont décédés durant l'étude. Les causes de décès ont été : un arrêt cardiaque, une mort subite, deux cas d'asthme, un syndrome de défaillance multiviscérale, un sepsis, un sepsis pulmonaire et une mort de cause indéterminée. Seul le cas de décès par syndrome de défaillance multiviscérale a été jugé par l'investigateur comme lié au traitement par benralizumab.

Patients provenant de l'étude ZONDA :

L'analyse a porté sur 98 patients ayant participé à l'étude ZONDA :

- 49 traités par benralizumab toutes les 4 semaines (parmi lesquels 18 avaient été traité par placebo pendant les études initiales)
- et 49 traités toutes les 8 semaines (parmi lesquels 18 avaient été traité par placebo pendant les études initiales).

La durée moyenne d'exposition chez les patients ayant participé à l'étude ZONDA a été de 312 jours dans le groupe benralizumab toutes les 4 semaines et de 346 jours dans le groupe benralizumab toutes les 8 semaines.

Au total, 77 patients (78,6 %) ont rapporté des événements indésirables (EI) pendant la période de traitement. Les EI les plus fréquents ont été :

- des infections virales des voies aériennes supérieures (n=12) ;
- des bronchites (n=10) ;
- et des cas d'asthme (n=9).

Parmi ces cas, 19 ont été rapportés comme des EI graves (l'EIG le plus fréquent étant l'asthme). Un décès lié à une chute et considéré comme non lié au benralizumab par l'investigateur, a été rapporté durant l'étude chez un patient provenant de l'étude ZONDA et ayant précédemment reçu le placebo.

Étude MELTEMI

L'étude MELTEMI était une étude d'extension en ouvert de l'étude BORA. Un total de 446 patients ayant participé à l'étude BORA et ayant reçu au moins une dose de traitement a poursuivi le traitement dans le cadre de l'étude MELTEMI, dont 226 ont reçu du benralizumab toutes les 8 semaines et 220 ont reçu du benralizumab toutes les 4 semaines.

Au total, 371 patients (83,2 %) ont rapporté des événements indésirables (EI) pendant l'étude :

- 176 patients (77,9 %) dans le groupe benralizumab toutes les 8 semaines,
- 195 patients (88,6 %) dans le groupe benralizumab toutes les 4 semaines.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence totale ≥ 5 %) sont (respectivement dans les groupes benralizumab toutes les 8 semaines et benralizumab toutes les 4 semaines) : 29,4 % de rhinopharyngites (28,3 % *versus* 30,5 %), 12,3 % d'asthme (14,2 % *versus* 10,5%), 11,9 % de céphalées (9,3 % *versus* 14,5 %), 10,8 % d'infections virales des voies aériennes supérieures (8,4 % *versus* 13,2 %), 10,1 % de bronchites (9,7 % *versus* 10,5 %), 8,5 % d'hypertension (10,6 % *versus* 6,4 %) et 6,3 % de sinusites (4,9 % *versus* 7,7 %).

En ce qui concerne les EI graves, 91 patients (20,4 %) en ont rapporté :

- 47 patients (20,8 %) dans le groupe benralizumab toutes les 8 semaines,
- 44 patients (20,0 %) dans le groupe benralizumab toutes les 4 semaines.

Au total, les EI graves les plus fréquents (≥ 2 patients dans un des groupes) ont été :

- les cas d'asthme (n=22/446),
- les infections et infestations (n=17/446) dont des gripes (n=3/446) et des pneumonies (n=3/446),
- et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=5/446).

Un décès lié à une grippe a été rapporté chez un patient du groupe benralizumab toutes les 4 semaines et n'a pas été jugé lié au traitement par benralizumab par l'investigateur.

Étude ANDHI

La population de tolérance de l'étude de phase III ANDHI correspondait à 656 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, dont 427 ont reçu du benralizumab et 229 ont reçu du placebo.

La durée moyenne de l'exposition au traitement de l'étude a été de 109 jours dans le groupe benralizumab et de 110 jours dans le groupe placebo.

Au total, 271 patients (63,5 %) dans le groupe benralizumab versus 143 patients (62,4 %) dans le groupe placebo ont rapporté des événements indésirables (EI) pendant le traitement.

La synthèse des EI rapportés durant l'étude ANDHI est présentée dans le Tableau 3 :

Tableau 3 : Étude ANDHI : synthèse des événements indésirables rapportés

Nombre de patients (%) ayant présenté au moins un :	Benralizumab n=427	Placebo n=229
EI, n (%)	271 (63,5)	143 (62,4)
EI les plus fréquents, n (%) (seuil de 5%)		
Rhinopharyngite	30 (7,0)	17 (7,4)
Céphalées	37 (8,7)	7 (3,1)
Bronchite	22 (5,2)	18 (7,9)
Sinusite	28 (6,6)	12 (5,2)
Asthme	21 (4,9)	14 (6,1)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	6 (1,4)	2 (0,9)
EI grave (décès inclus), n (%)	23 (5,4)	25 (10,9)
EI graves les plus fréquents, n (%) (seuil de 0,5%)		
Asthme	9 (2,1)	9 (3,9)
Pneumonie	2 (0,5)	2 (0,9)
Insuffisance respiratoire	0	2 (0,9)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	0	0
Événements d'intérêt, n (%)		
Réaction au site d'injection	4 (0,9)	3 (1,3)
Hypersensibilité	29 (6,8)	14 (6,1)

Aucun patient n'est décédé pendant le traitement.

Étude PONENTE

Dans cette étude descriptive, non comparative, monobras, multicentrique, en ouvert, la durée moyenne de l'exposition au benralizumab chez les 598 patients ayant reçu au moins une dose de benralizumab était de 200 jours pendant la phase de diminution de la dose du CSO et de 119 jours pendant la phase d'entretien, avec une durée d'exposition totale de 319 jours.

Les principaux types d'EI et les EI les plus fréquents observés pendant l'étude sont décrits dans le Tableau 4 :

Tableau 4 : Étude PONENTE : synthèse des événements indésirables rapportés

Nombre de patients (%) ayant présenté au moins un :	Pendant la phase de diminution de la dose du CSO n=598	Pendant la phase d'entretien n=563	Pendant la durée totale de l'étude n=598
EI, n (%)	354 (59,2)	252 (44,8)	424 (70,9)
EI les plus fréquents, n (%) (seuil de 5%)			
Rhinopharyngite	43 (7,2)	36 (6,0)	64 (10,7)
Syndrome pseudo-grippal	26 (4,3)	8 (1,4)	33 (5,5)
Céphalées	25 (4,2)	7 (1,2)	29 (4,8)

Infection virale des voies aériennes supérieures	18 (3,0)	11 (2,0)	28 (4,7)
Asthme	22 (3,7)	10 (1,8)	27 (4,5)
Infection des voies aériennes supérieures	17 (2,8)	11 (2,0)	25 (4,2)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	10 (1,7)	2 (0,4)	12 (2,0)
EI grave (décès inclus), n (%)	57 (9,5)	43 (7,6)	89 (13,4)
EI graves les plus fréquents, n (%) (seuil de 0,5%)			
Pneumonie	7 (1,2)	4 (0,7)	11 (1,8)
Grippe	4 (0,7)	1 (0,2)	5 (0,8)
Sepsis	3 (0,5)	0	3 (0,5)
Asthme	18 (3,0)	9 (1,6)	23 (3,8)
Infarctus du myocarde aigu	2 (0,3)	2 (0,4)	4 (0,7)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	2 (0,3)	3 (0,5)	5 (0,8)
Evénements d'intérêt, n (%)			
Réaction au site d'injection	9 (1,5)	0	9 (1,5)
Hypersensibilité	43 (7,2)	0	57 (9,5)

Au total, 5 décès (deux pneumonies, une mort subite, un arrêt cardiaque et un infarctus du myocarde) ont été rapportés durant l'étude mais aucun n'a été jugé comme lié au benralizumab par les investigateurs.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de FASENRA benralizumab (version 4 du 27 septembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Infections graves – Tumeurs malignes
Informations manquantes	– Utilisation chez la femme enceinte et allaitement

Depuis le premier examen par la Commission de la Transparence, ne font plus partie du PGR :

- les risques importants potentiels suivants : infections à helminthe, hypersensibilité/ réactions allergiques dont anaphylaxie/ réaction anaphylactique et perte/réduction de l'efficacité à long terme due à des anticorps anti-médicament neutralisants persistants,
- les données manquantes suivantes : profil de sécurité lié à l'utilisation à long terme de benralizumab 30 mg SC.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les données de pharmacovigilance proviennent du rapport périodique d'évaluation du bénéfice-risque (PBRE : *Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) de FASENRA (benralizumab) couvrant la période du 14 novembre 2020 au 13 novembre 2021

L'exposition cumulée des sujets ayant participé aux essais cliniques à la date du 31 octobre 2021 est estimée à 12 650 patients et/ou volontaires sains inclus dans le programme de développement clinique, parmi lesquels 8 851 ont reçu benralizumab.

L'exposition mondiale cumulée des patients en post-autorisation de mise sur le marché est estimée à 136 208 patient-années.

À la suite de l'analyse des données de tolérance de la période couverte par le rapport, aucune mesure significative relative à la tolérance du benralizumab n'a été prise au cours de cette période et aucun nouveau signal n'a été identifié. Ces nouvelles données ne modifient pas le profil de tolérance connu du benralizumab.

8.3.4 Données issues du RCP

Les données de tolérance sont résumées de la façon suivante dans le RCP.

« Résumé du profil de tolérance »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Des cas de réactions anaphylactiques de sévérité variables ont été rapportés.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le benralizumab au cours des études cliniques et par l'expérience acquise depuis la commercialisation.

La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 [du RCP]. Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité**	Fréquent
	Réaction anaphylactique	Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre	Fréquent
	Réaction au site d'injection***	

*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ».

**Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Éruption cutanée ». Voir rubrique 4.4, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue.

*** Voir « Description d'un effet indésirable particulier ».

Description d'un effet indésirable particulier

Réactions au site d'injection

Dans les études contrôlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Les événements étaient transitoires.

Tolérance à long terme

Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines (étude 4²²) des études 1²³, 2²⁴ et 3²⁵ chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasentra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. De plus, dans une étude d'extension de tolérance en ouvert (étude 5²⁶) chez des patients asthmatiques des précédents essais cliniques, 226 patients ont été traités par Fasentra à la dose recommandée jusqu'à 43 mois. Associé à la durée de traitement des études précédentes, cela correspond à un suivi médian de 3,4 ans (intervalle 8,5 mois – 5,3 ans). Le profil de sécurité durant la période de suivi était cohérent avec le profil de sécurité connu de Fasentra.

Population pédiatrique

Les données sont limitées chez les patients pédiatriques. Il y a eu 108 adolescents asthmatiques âgés de 12 à 17 ans inclus dans les études de phase 3 (Étude 1 : n = 53, Étude 2 : n = 55). Parmi ceux-ci, 46 ont reçu le placebo, 40 ont reçu le benralizumab une fois toutes les 4 semaines pour 3 doses, puis une fois toutes les 8 semaines, et 22 ont reçu le benralizumab toutes les 4 semaines. Les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 86) des Etudes 1 et 2 ont poursuivi le traitement par benralizumab dans l'Étude 4 pendant une durée maximale de 108 semaines. La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. »

8.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la Commission de la Transparence

Dans son avis du 5 septembre 2018²⁷, la Commission souhaitait « la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par benralizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, leurs antécédents d'asthme et leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au benralizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du benralizumab. »

La mise en œuvre de la cohorte RAMSES fait suite à la demande de la Commission de réaliser une étude post-inscription pour les biothérapies, dont FASENRA (benralizumab). La Commission a souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour l'ensemble de ces médicaments au moment de leur mise sur le marché, selon une méthodologie et un protocole similaire et à partir de données recueillies dans une base de données commune. Le protocole de l'étude RAMSES a été validé par la HAS. Les rapports d'analyses seront spécifiques à chaque molécule.

Au 9 septembre 2021, 171 patients avaient débuté un traitement par benralizumab et étaient inclus dans cette analyse intermédiaire.

Le taux de maintien du traitement à 12 mois est de 54,2 % (IC95 % [47,1 % ; 62,5 %]) et la médiane du maintien sous traitement est de 13 mois (IQR [6 mois ; 17 mois]).

²² Etude BORA

²³ Etude SIROCCO

²⁴ Etude CALIMA

²⁵ Etude ZONDA

²⁶ Etude MELTEMI

²⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à FASENRA (benralizumab) en date du 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2872645/fr/fasentra-benralizumab

Les données ne sont pas présentées car elles ne permettent pas d'apporter des éléments nouveaux sur une efficacité du benralizumab, en particulier chez les patients adultes pour lesquels le laboratoire sollicite une réévaluation, c'est-à-dire répondant aux critères suivants :

- un **taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$** à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

8.5 Résumé & discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du service médical rendu (SMR), de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité FASENRA (benralizumab) 30 mg reposent sur :

- les résultats de l'étude ANDHI : étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* placebo, ayant étudié l'efficacité du benralizumab en termes de réduction des exacerbations de l'asthme et de qualité de vie (*Saint George Respiratory Questionnaire*, SGRQ) chez des patients atteints d'un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL à l'inclusion ou un taux compris entre 150 et 300 cellules/ μL à l'inclusion dans des conditions prévues par le protocole), et non contrôlés malgré un traitement par CSI à forte dose associé à un autre traitement d'entretien de l'asthme;
- les résultats de l'étude PONENTE : étude interventionnelle descriptive non comparative, monobras, en ouvert, réalisée avec des patients atteints d'un asthme sévère à éosinophiles (taux sanguin d'éosinophiles ≥ 150 cellules/ μL à l'inclusion ou un dosage d'éosinophiles ≥ 300 cellules/ μL pendant l'année précédant l'inclusion), non contrôlé malgré un traitement par CSI à forte dose et LABA et par CSO qui évaluait l'efficacité du benralizumab sur le sevrage des CSO et son maintien à plus long terme. Compte tenu de sa méthodologie (étude descriptive, monobras, en ouvert, de faible niveau de preuve), les données de cette étude ne sont présentées qu'à titre informatif dans le présent avis ;
- les résultats de l'étude BORA : étude d'extension des études SIROCCO, CALIMA et ZONDA, randomisée, en double aveugle, qui évaluait la tolérance du benralizumab et pendant laquelle les patients ont été traités pendant 52 semaines (adultes) ou 108 semaines (adolescents) supplémentaires.
- les résultats de l'étude MELTEMI : étude d'extension en ouvert de l'étude BORA qui évaluait également la tolérance du benralizumab.

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude de phase III ANDHI a inclus 660 patients (population ITTm) qui ont été randomisés selon le ratio 2 : 1 :

- 431 dans le groupe mépolizumab à la posologie de 30 mg par injection sous-cutanée toutes les 8 semaines
- et 229 dans le groupe placebo.

En ce qui concerne le stade de traitement de l'asthme à l'inclusion, la population incluse avait un asthme sévère et non contrôlé (au moins 2 exacerbations dans l'année avant la 1^{ère} visite malgré un

traitement par corticoïdes inhalés à dose moyenne à forte associé à un autre traitement de contrôle de l'asthme et non contrôlé malgré ces traitements ainsi qu'un score ACQ-6 \geq 1,5).

Par ailleurs, il est à noter que seulement 29,4 % (n= 192) des patients inclus avaient un taux d'éosinophiles compris entre 150 et 300 cellules/ μ L et que ces patients devaient répondre à l'un des critères suivants : utilisation de CSO en traitement d'entretien à l'inclusion, antécédent de polypose nasale, \geq 3 exacerbations dans l'année précédant l'inclusion, CVF < 65 % de la valeur théorique ou âge \geq 18 ans au moment du diagnostic d'asthme).

Le taux d'exacerbations annualisé, critère de jugement principal, a été, dans la population ITTm, de 0,94 (IC 95 % [0,79 ; 1,12]) dans le groupe benralizumab et de 1,86 (IC 95 % [1,54 ; 2,24]) dans le groupe placebo (Rate Ratio = 0,51 ; IC95 % [0,39 ; 0,65], p <0,0001).

La qualité de vie des patients a été analysée en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé à l'aide du questionnaire SGRQ. L'amélioration moyenne du score SGRQ a été de -23,1 points dans le groupe benralizumab et de -14,9 points dans le groupe placebo, soit une différence inter-groupes de -8,1 points (IC95 % [11,4 ; -4,8] ; p <0,0001).

Les résultats de l'étude PONENTE descriptive, non comparative, en ouvert, suggèrent une réduction similaire de la corticothérapie orale lors du traitement par benralizumab quel que soit le taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude (y compris pour les patients avec des éosinophiles sanguins <150 cellules/ μ L) sur une période de 24 à 32 semaines.

→ Tolérance

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études d'extension ayant évalué la tolérance du benralizumab :

- l'étude BORA qui est une extension des études de phase III SIROCCO, CALIMA et ZONDA (déjà analysées par la Commission) pendant laquelle les patients ont été traités pendant 52 semaines (adultes) ou 108 semaines (adolescents) supplémentaires par benralizumab. Dans cette étude, les patients des groupes benralizumab des études antérieures ont poursuivi le traitement selon le même schéma d'administration (toutes les 4 ou 8 semaines) tandis que les patients des groupes placebo ont été randomisés à nouveau pour être traités par benralizumab administré toutes les 4 semaines ou par benralizumab administré toutes les 8 semaines (après 3 premières doses mensuelles). L'étude a inclus 2 123 patients, 2 037 adultes et 86 adolescents (âgés de 12 ans et plus) avec une durée d'exposition moyenne de 336 jours ;
- l'étude MELTEMI qui est une extension en ouvert de l'étude BORA ayant inclus 446 patients dont 226 ont reçu du benralizumab toutes les 8 semaines et 220 ont reçu du benralizumab toutes les 4 semaines.

Ces résultats, comme les données issues des PSUR, sont conformes au profil de tolérance décrit dans le RCP en vigueur. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

→ Discussion

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation du SMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population cible de la spécialité FASENRA (benralizumab) 30 mg reposent principalement sur les résultats de l'étude ANDHI qui démontrent la supériorité du benralizumab par rapport au placebo sur le taux annualisé d'exacerbations d'asthme (critère de jugement principal cliniquement pertinent) chez des patients adultes ayant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé (Rate Ratio = 0,51 ; IC95 % [0,39 ; 0,65], p <0,0001).

Les nouvelles données de tolérance ne mettent pas en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance.

Dans la population des patients ayant un taux sanguin d'éosinophiles compris entre 150/ μ L et 300/ μ L inclus dans l'étude ANDHI, la portée des résultats est néanmoins limitée par les points suivants :

- la majorité des patients inclus avaient un taux sanguin d'éosinophiles \geq 300 cellules/ μ L : seulement 29,4 % des sujets inclus avaient un taux compris entre 150 et 300 cellules/ μ L et ils devaient répondre à au moins l'un des critères suivants : utilisation de CSO en traitement d'entretien à l'inclusion, antécédent de polypose nasale, \geq 3 exacerbations dans l'année précédant l'inclusion, CVF < 65 % de la valeur théorique ou \geq âge 18 ans au moment du diagnostic d'asthme ;
- les analyses en sous-groupe prédéfinies ont suggéré un effet du traitement par benralizumab différent entre le sous-groupe avec un taux sanguin d'éosinophiles compris entre 150 et 300/ μ L et le sous-groupe avec un taux d'éosinophiles \geq 300/ μ L, avec un test d'interaction significatif.

Dans la population ayant un taux d'éosinophiles \geq 150/ μ L, compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de FASENRA (benralizumab) sur la morbi-mortalité.

En conséquence, FASENRA (benralizumab) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié.

8.6 Programme d'études

8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SHAMAL (NCT04159519)	Étude de phase IV, multicentrique, randomisée, en ouvert, évaluant la possibilité de réduire le traitement de fond par CSI/LABA (budesonide/formoterol) chez des patients traités par benralizumab tout en maintenant un contrôle de l'asthme	2023
TATE (NCT04305405)	Étude de phase III, non-randomisée, en groupes parallèles, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, et l'efficacité à long terme de benralizumab chez des enfants de 6 à 11 ans avec un asthme sévère à éosinophiles	2023
CHINOOK (NCT03953300)	Étude de phase IV, multicentrique, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'effet de benralizumab sur des modifications de la structure et de la fonction pulmonaire chez des patients atteints d'asthme sévère à éosinophile	2025
MIRACLE (NCT03186209)	Étude de phase III, multicentrique (en Chine), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de benralizumab en traitement de fond additionnel malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des beta-agonistes de longue durée d'action	2023

→ Études observationnelles

Cinq registres concernant l'asthme sévère (comprenant le périmètre de cette indication) existent en Europe :

COBRA – Cohorte Obstruction Bronchique et Asthme : France, suivi de cohorte clinico-biologique et étude de biomarqueurs pronostiques. L'objectif de ce registre est d'établir une banque d'échantillons biologiques de deux cohortes de patients, l'une pour l'asthme et l'autre pour la BPCO, suivies pendant 10 ans. Le but étant d'identifier des biomarqueurs de sévérité (approche protéomique) ainsi que des facteurs de risque génétiques (approche génomique).

RAMSES – Recherche sur les Asthmes Sévères : France, cohorte / registre prospectif national de patients adultes asthmatiques sévères. Les 2000 patients prévus ont été inclus ce qui a conduit à l'arrêt des inclusions le 08/09/2022. L'objectif de ce registre est de décrire la prise en charge des patients asthmatiques sévères et le profil de ces patients (données socio-démographiques, habitudes de vie, comorbidités, histoire et caractéristiques de la maladie incluant les traitements antérieurs).

ISAR – *International Severe Asthma Registry* : international, suivi prospectif (5 ans) standardisé d'une cohorte de patients atteints d'asthme sévère. Un total de 12 764 patients est inclus. Les critères étudiés sont : caractéristiques démographiques, comorbidités, biologie/expectorations induites, allergies, histoire de la maladie, traitements et observance, fonction respiratoire, contrôle de l'asthme, tolérance, exacerbations, évolution de traitements par corticostéroïdes inhalés et oraux, raisons des changements de traitements.

NOVELTY – *NOVEL observational longitudinal study* : étude observationnelle, internationale, avec un suivi prospectif de 3 ans avec une étude d'extension de 2 ans de patients asthmatiques et/ou ayant une BPCO. L'objectif de cette étude est de décrire les caractéristiques des patients, les habitudes de traitements et le fardeau des maladies.

PALOMB – Asthme sévère : France, Observatoire Grand Sud-Ouest des patients atteints d'asthme sévère. L'objectif de cet observatoire est de décrire les phénotypes d'asthme sévère et leur prise en charge et comparer les phénotypes d'asthme sévère identifiés dans l'observatoire aux phénotypes d'asthme sévère décrits dans la littérature.

8.6.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NATRON (NCT04191304)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'utilisation de benralizumab dans le syndrome hyperéosinophilique	2024
MANDARA (NCT04157348)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de benralizumab en comparaison avec mépolizumab chez des patients atteints de Granulomatose Eosinophilique avec Polyangéite (GEPA)	2023
FJORD (NCT04612790)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'utilisation de benralizumab dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse	2024
RESOLUTE (NCT04053634)	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de benralizumab chez des patients avec une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à très sévère et avec un antécédent d'exacerbations fréquentes liées à la BPCO et un taux élevé d'éosinophiles sanguins.	2025
ORCHID	Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de benralizumab dans la Rhinosinusite Chronique à éosinophiles avec polypes nasaux	2024

9. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif principal de la prise en charge pharmacologique de l'asthme chez les adultes et les adolescents réside dans le maintien durable d'un contrôle de la maladie, incluant la réduction des symptômes, la prévention des crises d'asthme et des exacerbations, la réduction de l'impact de la maladie sur la vie quotidienne, tout en limitant les effets indésirables dus aux traitements pharmacologiques.

La prise en charge thérapeutique est adaptée à la sévérité de la maladie. Les consensus internationaux ont individualisé 5 paliers de sévérité avec une escalade thérapeutique en cas de non-contrôle ou de contrôle partiel de l'asthme. L'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5 :

- Palier 4 : asthme nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à dose moyenne et de formotérol (traitement de fond préférentiel) ;
- Palier 5 : asthme de palier 4 non contrôlé nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CSI à forte dose et de formotérol, avec au besoin l'adjonction d'un traitement biologique en fonction du phénotype de l'asthme.

La stratégie d'adaptation des traitements définie par le GINA 2022 est synthétisée dans la Figure 2.

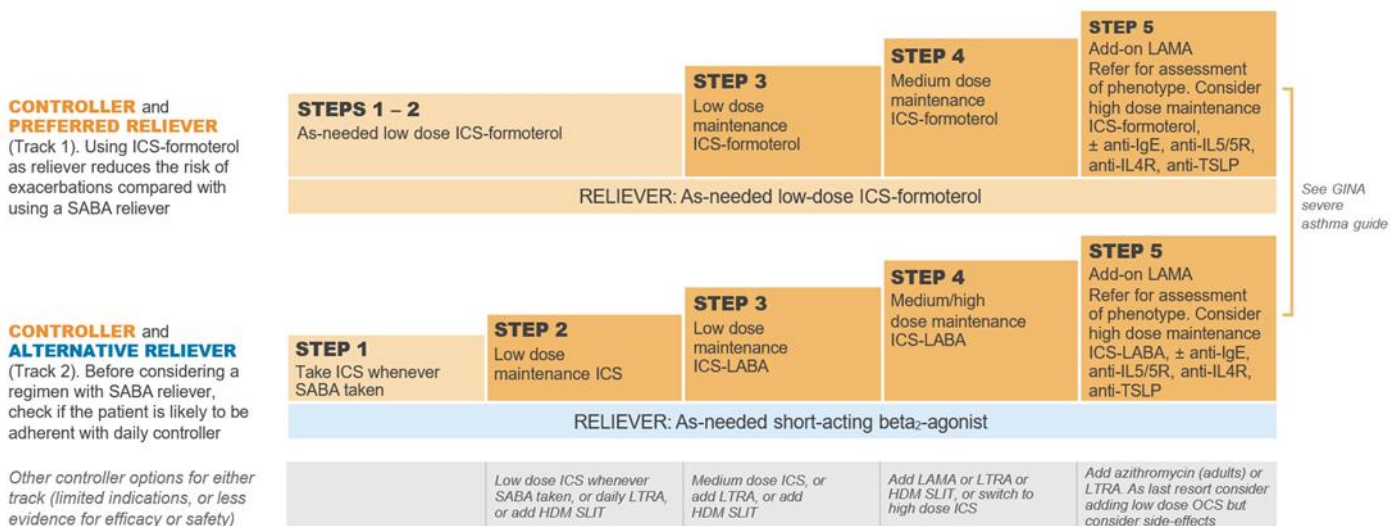


Figure 2 : Stratégie thérapeutique du traitement de l'asthme (recommandation GINA 2022)

Place de FASENRA (benralizumab) dans la stratégie thérapeutique :

Selon les recommandations de l'ERS / ATS (European Respiratory Society/American Thoracic Society), le taux d'éosinophiles peut être $\geq 150/\mu\text{L}$ pour l'instauration d'un traitement par FASENRA (benralizumab). Ce taux peut, par exemple, être $\geq 150/\mu\text{L}$ ou $\geq 300/\mu\text{L}$ pour l'instauration d'un traitement par anti-IL5 selon le GINA.

La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de FASENRA (benralizumab) comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

En l'absence de comparaison directe entre FASENRA (benralizumab) et les autres biothérapies (NUCALA [mépilizumab], DUPIXENT [dupilumab], XOLAIR [omalizumab]), la place de FASENRA (benralizumab) parmi les biothérapies disponibles dans l'asthme sévère reste à préciser.

10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

10.1 Service Médical Rendu

- L'asthme sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations et pouvant engager le pronostic vital.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important chez les patients définis dans le cadre de la stratégie thérapeutique.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (autres biothérapies).
- La place de FASENRA (benralizumab) est une option thérapeutique en traitement additionnel de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles limitée à certains patients adultes (cf. Chapitre 09 Place dans la stratégie thérapeutique).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de l'asthme sévère,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert chez les patients adultes atteints d'asthme sévère réfractaire à éosinophiles,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié en raison de l'absence :
 - d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité ;
 - de démonstration d'un éventuel impact sur l'organisation des soins ;

FASENRA (benralizumab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FASENRA (benralizumab) est important en traitement de fond additionnel dans l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlée malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β -agonistes de longue durée d'action, uniquement chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Le service médical rendu par FASENRA (benralizumab) est insuffisant dans les autres situations cliniques pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM chez les adultes répondant aux critères définis ci-dessus pour lesquels le service médical rendu est important.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques.

Taux de remboursement proposé : 65 %

10.2 Population cible

Dans le périmètre de l'AMM, la population cible de FASENRA (benralizumab) correspond aux patients adultes ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

D'après une enquête menée en 2006 en population générale, la prévalence de l'asthme a été estimée à 6,7 %. Cette prévalence rapportée à la population française âgée de 18 ans et plus selon les données démographiques de l'INSEE, permet d'estimer un nombre de 3,55 millions de personnes asthmatiques âgées de 18 ans et plus.

Parmi eux, dans cette même étude, 3,4 % avaient un asthme sévère (paliers de traitement 4 et 5 de la classification GINA) non contrôlé, soit environ 120 700 patients.

Dans une étude d'intervention²⁸, il a été conclu que seuls 50 % des patients avaient effectivement un asthme réfractaire après recherche et prise en charge des facteurs évitables de non-contrôle (mauvaise technique d'inhalation, un traitement de fond inadapté, manque d'observance, comorbidités ou facteurs de risque non pris en charge). Environ 60 350 adultes auraient alors un asthme sévère réfractaire en France.

D'après les données de la cohorte française COBRA²⁹ (Cohorte prospective française clinico-biologique de patients adultes atteints d'asthme ou de BPCO), 66,5% des patients sévères (GINA 4 et 5) avaient un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$, soit environ 40 100 patients adultes de plus de 18 ans.

²⁸ Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax 2003; 58: 561-566.

²⁹ Pretolani M, Soussan D, Poirier I, et al. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. Eur Respir J.2017;50:1700019.

Il n'existe pas de données épidémiologiques sur le nombre de patients ayant un asthme sévère répondant aux deux autres critères pour lesquels le service médical rendu est important (en termes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un LABA, ou un traitement par corticothérapie orale).

La population cible de FASENRA (benralizumab) peut être estimée à un maximum 40 100 adultes dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 150/\mu\text{L}$ à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (LABA) ;
- OU un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

→ Demandes de données

La Commission rappelle son avis du 5 septembre 2018 : « La Commission souhaite la mise en place d'un recueil de données descriptives sur les patients débutant un traitement par benralizumab. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients, de leurs antécédents d'asthme et de leurs antécédents de traitement (incluant le recours à la corticothérapie orale et à un traitement antérieur par une autre biothérapie) ;
- l'évolution à 12 mois du niveau de sévérité de l'asthme, des traitements concomitants au benralizumab (dont la corticothérapie orale) et les éventuels motifs d'arrêt du benralizumab. »

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 3 octobre 2022. Date d'examen et d'adoption : 1er février 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	FASENRA 30 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 ml avec une aiguille et un protège-aiguille rigide et un bouchon-piston (CIP : 34009 301 329 4 4) FASENRA 30 mg, solution injectable en stylo prérempli – 1 stylo prérempli en verre de 1 ml avec une aiguille et un protège -aiguille rigide et un bouchon-piston (CIP 3400930187838)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centrale) : 08/01/2018 Date des rectificatifs et teneur : – 14/02/2019 (avis positif du CHMP) : Ajout des données de l'étude ALIZE – 15/03/2019 (avis positif du CHMP) : Ajout de l'effet indésirable réaction anaphylactique. – 28/05/2019 (avis positif du CHMP) : Ajout des données de l'étude BORA – 27/06/2019 (avis positif du CHMP) : Ajout de l'auto-administration et de la forme stylo prérempli – 08/07/2021 (avis positif du CHMP) : Ajout des données de l'étude MELTEMI – 09/12/2021 (avis positif du CHMP) : Ajout des données de l'étude MELTEMI (2ème variation) – 19/05/2022 (avis positif du CHMP) : Ajout des données de l'étude PONENTE – 15/09/2022 (décision de la Commission Européenne) : renouvellement d'AMM (suppression de la surveillance renforcée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pneumologues, allergologues Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé : Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie ou en allergologie. Médicament d'exception
Code ATC	R03DX10

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire